대한내과학회지 : 제 60 권 제 4 호 2001

그레이브스병 환자에게서 항갑상선제 투여 후 발생한 무과립구증 1예 및 10년 간의 증례 고찰

연세대학교 의과대학 내과학교실, 내분비 연구소*, 중문의대 분당차병원 외과†

송영수 · 강신명 · 안철우 · 차봉수 · 장항석† · 정웅윤*
송영득 · 임승길 · 김경래 · 이현철 · 박정수* · 허갑범

=Abstract=

A case of PTU(propylthiouracil)-induced agranulocytosis in Graves' disease : additional cases of antithyroid drug-induced agranulocytosis in Yonsei University Hospital last 10 years

Young Soo Song, M.D., Shin Myung Kang, M.D., Churl Woo Ahn, M.D.
Bong Soo Cha, M.D., Hang Suk Chang, M.D.†, Wung Youn Chung, M.D.*
Young Duk Song, M.D., Seung Kil Lim, M.D., Kyung Rae Kim, M.D.
Hyun Chul Lee, M.D., Cheong Soo Park, M.D.* and Kap Bum Huh, M.D.

*Department of Internal Medicine, Institute of Endocrinology**
College of Medicine Yonsei University, Pochon Cha University† Seoul, Korea

Since introduce of antithyroid drugs (ATDs) in 1941, they have been widely used for treatment of Graves' disease and other hyperthyroid disorders. However, agranulocytosis, the most serious adverse effect of ATD treatment, has been occasionally reported. Agranulocytosis should be diagnosed and be treated promptly due to possible fatality.

We have experienced a 17 year-old girl with PTU (propylthiouracil)-induced agranulocytosis. Initial graulocyte count was 400/㎣, and presenting symtoms were fever and sore throat. She has recovered from agranulocytosis without complications after use of G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor). We reviewed and analyzed additional 7 cases of ATD-induced agranulocytosis in Yonsei University Hospital (From 1988 to 1998).

We found that ATD-induced agranulocytosis, of which incidence is known to be ranged from 0.1 to 1 per cent, does not seem to have a distinct correlation with sex, age, dosage, and the kind of ATD. Event of agranulocytosis has a tendency to occur within 3 months, and in a few case it has been occasionally detected in asymptomatic patients, routine monitoring of the white blood cell count within 3 months after the start of ATD medication can be helpful in predicting and in detecting agranulocytosis. The treatment of ATD-induced agranulocytosis has been mainly composed of conservative care, but according to introduction and popular application of G-CSF, the use of G-CSF seems to be a promise of a reduction in morbidity and mortality.(Korean J Med 60:398-403, 2001)

Key Words : Agranulocytosis; Antithyroid drug; G-CSF

• 접 수 : 2000년 1월 6일
• 통 과 : 2000년 9월 4일
• 교신저자 : 송영득, 서울 서대문구 신촌동 134, 연세의료원 내과학교실 (120-752)
E-mail : endosong@yamc.yonsei.ac.kr

서 론

1941년 항갑상선제가 도입된 이래, 그레이브스병과 갑상선 기능항진증을 일으키는 기타 갑상선 질환에 현재까지 널리 쓰이고 있다. Thiourea 계통의 항갑상선제로 현재 국내에서 사용중인 propylthiouracil (PTU)과 methimazole의 부작용은 경하게 발열, 피부 발진, 두드러기, 관절통, 관절염 등이 있으며, 심한 부작용으로는 독성 간염, 혈관염, 루프스양 증후군, 무과립구증 등이 있다. 이 중 무과립구증은 치명적일 수 있기에 빠른 진단과 치료를 필요로 한다.

무과립구증은 통상적으로 과립구 500/㎣이하로 정의되는데, 현재까지 국내에서 항갑상선제인 PTU와 methimazole에 의한 무과립구증이 수 예 보고 되었고[1-6] 최근에는 이의 치료에 G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor)를 투여한 치험예가 보고[4, 5]되고 있다. 저자들은 항갑상선제로 유발된 무과립구증 환자에게서 G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor)를 투여한 예를 최근 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하고 지난 10년간 본원에서 경험한 증례들을 통한 항갑상선제 유발성 무과립구증의 임상 양상과 국내의 보고를 함께 살펴보고자 하였다.

증 례

17세 여자 환자가 1달전 그레이브씨병을 진단 받고 PTU (propylthiouracil)를 투여 받아, 두통, 떨림증, 불안 등의 증세가 호전되던 중 내원 2주전부터의 발열을 주소로 내원하였다.

내원 당시 혈압은 130/70 mmHg, 맥박수 분당 130회, 호흡수 분당 20회, 체온은 38.9℃였다. 문진 상 발열이 있었으며, 오한은 없었고, 두통과 인후통을 호소하였고 복통 및 설사는 호소하지 않았다. 진찰 소견에서 피부는 건조하고 열감이 있었으며 구강내 인두부와 편도선의 발적 및 편도선의 비대소견을 보이고 있었다. 미만성의 갑상선종과 함께 경부 임파절의 종대가 관찰되었다. 폐음은 정상이었으며, 심음은 규칙적이었고 심잡음은 청진되지 않았다. 복부 및 사지는 진찰에서 특이소견을 보이지 않았다.

내원 당시 일반혈액검사에서 혈색소 9.9g/dL, 혈구치 31.7%, 혈소판 333,000/㎣, 백혈구 4,395/㎣ (호중구 9.1%, 림프구 80%, 단핵구 10.5%, 총호중구수 400/㎣)였다. 일반화학검사에서 BUN 34 mg/dL, Cr 1.0 mg/dL, SGOT 24 IU/mL, SGPT 14 IU/mL였으며, 혈당, 전해질 등은 정상이었다. 흉부 X-선 검사상 정상이었으며, 심전도 검사에서는 심방 빈맥 소견을 보였다. 내원 당시 시행한 혈액배양검사에서 음성 소견을 보였고, 인두 및 편도 배양검사에서는 *S. pneumonia*가 검출되었으며, 소변배양검사는 음성을 보였다. 또한, 내원 시 시행한 EBV-panel에서는 EA-IgM (-), EA-IgG (+), EBNA IgG (+) 소견을 보였다. 그 외 ESR 46/㎣, reticulocyte count 0.66%의 검사 결과를 보였다.

갑상선 기능항진증 진단 당시 시행한 갑상선 기능 검사는 T_3 768.96 ng/mL (80-220ng/mL), T_4 24 μg/dL (5-13μg/dL), TSH 0.015 μIU/mL 이하 (0.34-3.5 μIU/mL), 그리고, TBII 41.06%였으며, 내원 당시 갑상선 기능 검사는 T_3 132.24 ng/mL, T_4 11.33 μg/dL 그리고, TSH 0.015 μIU/mL 이하였다.

환자는 내원 후 PTU 투여를 중지하였고, G-CSF (Granulocyte-colony stimulating factor)를 2일간 매일 150 μg 투여하였고, 광범위 항생제 투여 및 10일간의 Lugol solution (potassium iodide) 및 베타 차단제를 사용 후 정상 갑상선 기능 상태에서 내원 13일째 양측성 갑상선 아전적출술 후 퇴원하여 현재 외래추적 관찰중이다.

• 과거 10년 간 본원의 증례

지난 10년 간 (1988-1998년)의 자료를 살펴보면, 8예의 증례가 있었고 PTU에서 발생한 경우가 5예, MMI (methimazole)에서 나머지 3예였다 (Table 1). 발병 시 연령은 17세에서 53세로 평균 35.1세이며 모두 여자에게서 발병을 하였다. 약제 투여 기간은 5일에서 710일로 평균 247일이었고, 투여 용량은 PTU의 경우 1,710 ㎎에서 147,000 ㎎으로 평균 48,605 ㎎, MMI의 경우 150 ㎎에서 10,650 ㎎으로 평균 4,170 ㎎이었다. 진단 당시의 임상 양상을 보면, 발열, 인후염 등의 감염 증세가 7예에서 있었고, 무증상으로 혈액검사에서 무과립구증이 발견된 경우도 1예 있었다. 이 예(증례 4)는 이전에 백혈구수치가 검사되지 않았던 환자로, 1년 이상 PTU를 투여하다가 수술을 위해 내원 후 백혈구수 측정에서 무과립구증 소견을 보여 투약을 중지한 5일 후 정상 백혈구수로 회복된 경우였다. 증례 5는 동반 질환으로 하지 동맥폐쇄 질환에 의한 족부 괴사로 치료받던 중 갑작스런 발열로 통상적 백혈구수의 측정에서 이전에 보이지 않던

Table 1. Characteristics of ATD*-induced aganulocytosis from Yonsei University Hospital (from 1988 to 1998)

No.	Age	Sex	ATD	Duration (day)	Total dosage (mg)	Granolucyte count(/㎣)	Recovery period(day)§	Used G-CSF	Permanent treatment	Initial symptoms
1	26	F	PTU†	13	5,200	0	2	-	radioiodine	fever, sore throat
2	43	F	MMI‡	57	1,710	22	8	-	radioiodine	fever, sore throat
3	41	F	MMI	5	150	235	5	-	radioiodine	fever, sore throat
4	39	F	PTU	480	147,000	113	5	-	operation	asymtomatic
5	53	F	PTU	32	6,300	99	14	3900㎍	radioiodine	fever
6	34	F	MMI	660	10,650	32	3	1800㎍	operation	fever, sore throat
7	17	F	PTU	20	9,000	400	3	300㎍	operation	fever, sore throat
8	28	F	PTU	710	75,525	413	1	-	radioiodine	fever, sore throat

*; antithyroid drug, †; propylthiouracil, ‡; methimazole, §; until absolute neutrophil count (ANC) $\geq 0.5 \times 10^9$/L

Table 2. Characteristics of ATD*-induced agranulocytosis from multicenter (from 1980 to 1998)[1-8]

No.	Age	Sex	ATD	Duration (day)	Total dosage (mg)	Granolucyte count(/㎣)	Recovery period(day)§	Used G-CSF	Permanent treatment	Initial symptoms
1	18	F	MMI†	21	630	0	11	-	operation	fever, sore throat
2	32	F	PTU‡	28	8,400	0	12	-	unknown	fever, sore throat
3	67	F	PTU	120	unknown	130	4	-	radioiodine	fever, skin rash‖
4	25	F	PTU	63	11,550	320	9	1000㎍/㎡	operation	fever, sore throat
5	31	F	MMI	30	600	36	9	700㎍	operation	fever, sore throat

*; antithyroid drug, †; methimazole, ‡; propylthiouracil, §; until absolute neutrophil count (ANC) $\geq 0.5 \times 10^9$/L, ‖; cutaneous bullae and ulceration

무과립구증 소견을 보여, 항생제 등 약제투여를 지속하며 PTU의 투여를 중지하고 과립구군 형성 촉진 요소를 사용한 후 회복된 경우였다. 모든 예에서 2주 이내에 무과립구증에서 완전히 회복하였으며 3예에서 과립구군 형성 촉진 요소 (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF)를 사용하였다.

무과립구증에서 회복한 후 갑상선 기능항진증에 대한 영구적인 치료로서 5예에서 방사능 요오드 치료를 시행하였고, 3예에서 수술적 치료를 하였다.

• 국내의 증례 (문헌 고찰 토대)

지난 18년 간 (1980-1998년) 국내에 발표된 보고를 살펴보면[1-8], 항갑상선제로 유발된 혈액학적인 합병증 가운데 무과립구증 5예 및 재생 불량성 빈혈 3예가 있었다. 이중 항갑상선제로 유발된 무과립구증을 살펴보면, 5예 중 PTU에서 발생한 경우가 3예, MMI에서 나머지 2예를 보였다 (Table 2). 발병 시 연령은 18세에서 67세로 평균 34.6세이며, 모두 여자에게서 발병을 하였다. 약제투여 기간은 21일에서 120일로 평균 52일이었고, 투여용량은 PTU의 경우 각각 11,550 ㎎, 8,400 ㎎ 및 나머지 1예는 용량이 알려져 있지 않다. MMI의 경우 각각 630 ㎎과 600 ㎎이었다. 진단 당시의 임상 양상을 보면, 모든 예에서 발열이 있었고, 4예에서 인후염을 동반하였으며, 1예에서 피부병변 (거대 수포 및 궤양)을 동반하였다. 본원의 증례와는 달리 무증상으로 통상적 백혈구수의 측정으로 무과립구증이 발견된 경우는 없었다. 모든 예에서 2주 이내에 무과립구증에서 완전히 회복하였으며 2예에서 과립구군 형성 촉진 요소를 사용하였다. 회복된 후, 같은 항갑상선제를 재차 투여한 예가 1예 있었으며, 내원 당시에 발생한 피부 병변 및 소양증이 재발생하여 곧 약을 끊었으며 이 당시 통상적 백혈구수의 측정은 시행하지 않아 백혈구수의 감소 여부를 확인할 수 없었다.

무과립구증에서 회복한 후 갑상선 기능항진증에 대한 영구적인 치료로서 3예에서 수술적 치료를 하였으며, 1예에서 방사능 요오드 치료, 나머지 1예의 치료는 확인할 수 없었다.

고 찰

1941년 MacKenzie 등[9]이 sulfaguanidine의 쥐 장내 균총에 미치는 항생 효과를 연구하던 중 약에 노출된 실험 쥐들에서 우연히 갑상선의 비후를 관찰하게 되었고, 이와 별개로 Richter 등[10]이 phenylthiocarbamide를 투여하고 있는 쥐에서 갑상선 비후를 관찰하게 된 것을 계기로 연구가 되어 Mackenzie[11]와 Astwood[12] 등은 갑상선의 비후를 가져오는 물질이 'thiourea' 성분이며 이 물질이 갑상선의 생합성을 억제한다는 사실을 발견하였다. 항갑상선제는 Astwood[13]에 의해 thiouracil을 시작으로 쓰이기 시작했으나 무과립구증을 포함한 부작용들이 비교적 많아 사용이 중단되었고[14], 1946년 부작용이 적고 항갑상선 효과가 높아진 6-propylthiouracil이 도입되어 쓰이게 되었으며, 수년 후 더욱 강력한 제제인 methimazole이 개발되어 이들 약제들이 현재 그레이브스병 및 갑상선 기능항진증을 나타내는 질환의 치료에 널리 사용중이다.

항갑상선제는 보고마다 다르지만 그 부작용의 빈도가 약 0.1%에서 0.5%[15]까지 알려져 있으며 경한 부작용으로는 발열, 발진, 두드러기, 관절염, 관절통이 있으며 항갑상선제의 용량이 증가할수록 그 빈도가 증가하는 것처럼 보인다[15]. 이중 피부 발진이 가장 흔한 부작용이며, 만일 하나의 항갑상선제로 상기 부작용이 발생하면 다른 항갑상선제로 바꿀 수 있으나, 약 50%에서 생기는 교차반응을 염두에 두어야 한다[12]. 보다 위중한 합병증으로 우선 독성 간염을 들 수 있는데, 빈도는 알려져 있지 않으며 병인으로는 면역학적인 기전과 관련이 있으리라 생각되고, PTU에 의한 간독성과, methimazole과 관련된 담즙 정체성 황달이 알려져 있다. 그외 혈관염, 루프스양 증후군, methimazole 사용과 관련된 인슐린 자가면역 증후군, 무과립구증 등이 알려져 있다[15].

항갑상선제에 의해 유발된 무과립구증은 발열, 전신 독성, 주로 인두강에 국한된 세균감염과 함께, 감소된 과립구수로 특징지워지는 증후군이다. 그 빈도는 보고마다 다르지만 약 0.1%에서 1%이며 평균 0.5%에 달한다[15, 16].

항갑상선제의 사용 기간과 무과립구증의 빈도는 뚜렷한 상관관계나 규칙성이 없는 것으로 보고되었으나, 또 다른 연구에서는 대부분 약을 사용한 후 3개월 이내에 발생하는 것으로 보고하였는데[17] 본 연구에서는 본원의 증례 8예 중 5예에서 3개월 이내에 발병하였고 국내의 보고 5예 중 4예에서 3개월 이내에 발병하였다. 저농도의 methimazole의 투여가 고농도의 methimazole이나 통상적 용량의 PTU 투여보다 무과립구증의 위험이 낮다는 보고가 있었으나[18, 19], 이후의 보고에서는, 고농도의 PTU나 methimazole을 투여한 군과 저농도의 PTU 또는 methimazole을 투여한 군과의 위험도를 비교하여 별 차이가 없어[18, 19] 약제의 투여량과도 뚜렷한 상관 관계는 없는 것으로 사료되며[15] 본 연구에서도 투여량의 편차가 심하여 투여량과의 상관성을 찾을 수 없었다. 발병한 환자군이 모든 예에서 여성이었다는 점이 주목할 만 하나, 이는 그레이브스병의 유병률이 여자에서 훨씬 높기 때문인 것으로 생각된다. 본원의 증례에서 발병 연령은 40세 이전인 경우가 4예, 40세 이후인 경우가 4예로, 40세를 전후로 한 군 사이에 빈도의 차이는 없었으며, 국내의 보고 예에서는 40세 이전인 경우가 4예, 40세 이후인 경우가 1예를 보였다. 그 외 발병과 관련된 뚜렷한 위험요소는 알려져 있지 않다[15]. 또한, 하나의 항갑상선제의 투여로 무과립구증이 생긴 경우 약제의 교차반응을 고려하여 다른 항갑상선제를 투여하는 것은 피하라고 권하고 있다[15]. 본원의 증례 및 국내의 보고에서 무과립구증이 생긴 경우 또 다른 종류의 항갑상선제를 투여한 경우는 없었다.

무과립구증의 발병은 불규칙적이고 예측하기 어려워 이를 미리 예견하기 위하여 정기적 백혈구수의 측정은 의미가 없다는 보고가 있어 왔으나[15], 무과립구증이 발생하여도 이를 반영하는 여러 징후 (발열, 인후염, 인후통, 구내염, 구강내 궤양)가 없는, 무증상인 상태로 수일에서 수개월간 지내는 환자가 상당수에 이른다는 근래의 보고[20]를 근거로, 항갑상선제를 투여 받고 있는 환자들에게서 약물 투여 시작 후 적어도 3개월 내에 혈액검사를 시행하여, 조기에 무과립구증을 진단하여 이환율과 사망률을 감소시켜야 한다는 주장이 제기되고 있다. 본원의 증례에서는 증상 없이 통상적 백혈구수의 측정으로 무과립구증이 발견된 경우가 8예 중 1예 있었고, 본 증례들에는 포함되지 않았으나 항갑상선제를 투여 받는 환자에서, 무증상인 상태로 통상적 백혈구수 측정에 의해 측정된 과립구수가 1,000개 미만으로 감소되어 (각, 과립구수 660/㎣, 960/㎣) 약제 투여를 중지한 후 과립구수가 정상 범위로 회복된 경우가 2예 있어, 항갑상선제를 투여 받는 환자들에게 약물 투여 시작 후 수주 내지 수개월 내에 통상적 백혈구수를 측정함과, 정기적으로

통상적 백혈구수를 측정하는 것은 무과립구증의 위험성으로 볼 때 충분히 필요한 일이라 생각된다. 또한, 대부분의 예에서 발병 당시 발열 증세를 보여, 항갑상선제를 투여 받는 환자에게서 발열 증세를 보일 경우 통상적 백혈구수를 측정 받도록 환자에게 교육하는 것도 또한 필요한 일이라 생각된다.

항갑상선제로 인한 무과립구증의 발병 기전은 현재까지 잘 알려져 있지 않다. 예전에는 항갑상선제가 직접 골수에 해로운 작용을 가져오는 것으로 알려져 있었으나[21], 이후부터 현재에 이르기까지 대부분의 보고에서 면역학적인 기전에 의해 무과립구증이 발생한다는 이론이 지배적이다. 무과립구증이 발생한 환자의 발병 시의 혈청에서, 대조군이나 무과립구증이 회복된 후의 혈청에서는 관찰되지 않은 자가 항체가 직접 면역 형광검사법에 의해 관찰되었고[16] 과립구에 대한 세포 독성이 보체 의존성 IgM에 의해 매개가 된다는 보고와 함께[16, 22], 최근 methimazole로 유발된 무과립구증 환자에서 HLA DRB1 * 08032 allele이 강한 연관성을 가진다고 보고되어 무과립구증의 발병에 세포성 면역이 관계한다는 것을 시사하고 있다[23].

항갑상선제로 유발된 무과립구증의 치료는 주로 보존적 치료로 이루어져 있다. 우선 의심되는 약물을 끊고 무균실에 격리시키며 무균적 양치질을 하게 하는데 감염이 의심되지 않으면 예방적 경구 항생제를 투여하고 감염이 의심되면 광범위 항생제의 투여가 고려되어야 한다. 근자에 와서 1980년대 중반에 추출된 과립구군 형성 촉진 요소 (Granulocyte-colony stimulating factor; G-CSF)[24, 25]가 항갑상선제로 유발된 무과립구증에서 별다른 부작용없이 성공적으로 과립구수를 정상화시켰다고 보고되었다[26, 27]. 그리고 국내에서 같은 증례들이 보고되었고[4, 5], 본원의 증례에서도 3예에서 과립구군 형성 촉진 요소를 사용하여 부작용 없이 효과적으로 과립구수를 회복하였다. 비록 심한 골수억제를 보이는 군에서는 별다른 효과를 거두지는 못했으나[28, 29], 저절로 무과립구증이 회복되기를 기다리는 것보다는 상기와 같은 조혈 세포 성장 인자를 사용하는 것이 타당한 방법으로 보이며, 아울러 향후 이 질환으로 인한 이환율과 사망률을 줄일 수 있을 것으로 기대한다[30].

요 약

저자들은 항갑상선제를 투여 받던 중 발열을 주소로 내원한 17세 여자 환자에서 유발된 무과립구증의 증례와 지난 10년 간 본원에서 경험한 항갑상선제 유발성 무과립구증의 임상 양상 및 국내의 증례를 고찰하였으며, 항갑상선제를 투여 받는 환자들에게서 약제 투여 후 적어도 3개월 내에 통상적 백혈구수를 측정하는 것이 권장되며 발병 시 과립구군 형성 촉진 요소 (G-CSF)의 사용은 질환의 이환률과 사망률을 감소시킬 것으로 생각된다.

REFERENCES

1) 길현교, 최문기, 김병태, 장연복, 박성우, 박찬정, 박영의. Propylthiouracil 투여 후 발생한 무과립구증 1예. 인간과학 *12:204-208, 1988*
2) 오미희, 이재갑, 김현수, 김현만. Graves씨병 환자에서 Propylthiouracil 투여 후 발생한 무과립구증과 Steven-Johnson 증후군 1예: 대한내과학회지 *39:700-704, 1990*
3) 이재갑, 김현수, 김현만, 권상욱, 심영학, 박동식. Graves씨병 환자에서 propylthiouracil과 digoxin 사용 후 발생한 무과립구증과 Steven-Johnson증후군. 대한내과학회지 *41:297, 1989*
4) 유광현, 손성식, 송승렬, 박명선, 이용구, 조정구. 과립구 집락촉진인자 (G-CSF)에 의한 항갑상선제 유도 무과립구증 치험 1예. 대한내분비학회지 *8:347-350, 1993*
5) 최소연, 송민경, 정윤석, 이관우, 김현수, 전희선, 김현만. Methimazole에 의한 무과립구증에서 과립구 집락촉진인자로 치험 1예. 대한내분비학회지 *12:68-74, 1997*
6) 장혜숙, 정복화, 배영구, 김영중, 정을순, 이선종, 배수동. Methimazole에 이은 무과립구세포증에 합병된 괴사성 장천공 치험 1예. 대한내과학회지 *23:161-166, 1980*
7) 문태훈, 송기산, 김인한, 박재후. Propylthiouracil에 의한 중증 재생불량성 빈혈 1예. 대한내과학회지 *50:725-728, 1996*
8) 김희선, 이미덕, 김홍승, 정춘희, 심영학, 홍순원. Propylthiouracil 투여 후 발생한 재생불량성 빈혈 2예. 대한내분비학회지 *13:258-263, 1998*
9) Mackenzie JB, Mackenzie CG, McCollum EV. *The effect of sulfanilylguanidine on the thyroid of the rat. Science 94:518-519, 1941*
10) Richter CP, Clisby KH. *Toxic effects of the bitter-tasting phenylthiocarbamide. Arch Pathol 33:46-57, 1942*
11) Mackenzie CG, Mackenzie JB. *Effect of sulfonamides and thioureas on the thyroid gland and basal metabolism. Endocrinology 32:185-209, 1943*
12) Astwood EB, Sullivan J, Bissell A, Tyslowitz R. *Action of certain sulfonamides and of thiourea upon the function of the thyroid gland of the rat. Endocrinology 32:210-225, 1943*

13) Astwood EB. *Chemotherapy of hyperthyroidism. Harvey Lect 40:195-235, 1945*
14) Van Winkl W Jr, Hardy SM, Hazel G. *The clinical toxicity of thiouracil. JAMA 130:343-347, 1946*
15) Cooper DS. Antithyroid drugs: *N Engl Jr M 311: 1353-1362, 1984*
16) Toth EL, Mant MJ, Shivji S. *Propylthiouracil-induced agranulocytosis: An unusual presentation and a possible mechanism. Am J Med 85:725-727, 1988*
17) Cooper DS, Goldminz D, Levin AA, et al. *Agranulocytosis associated with antithyroid drugs: effects of patient age and drug dose. Ann Intern Med 98:26-29, 1983*
18) McGavack TH, Kenigsberg S, Pearson S. *A four-year study of the treatment of hyperthyroidism with methimazole. J Clin Endocrinol Metab 14:948-960, 1954*
19) Wiberg JJ, Nuttall FQ. *Methimazole toxicity from high doses. Ann Intern Med 77: 414-416, 1972*
20) Tajiri J, Noguchi S, Murakami T, Murakami N. *Antithyroid drug-induced agranulocytosis: The usefulness of routine white blood cell count monitoring. Arch Intern Med 150:621-624, 1990*
21) Martelo OJ, Katims RB, Yunis AA. *Bone marrow aplasia following propylthiouracil therapy. Arch Intern Med 120:587-590, 1967*
22) Guffy MM, Goeben NE, Burns PC. *Granulocytoxic antibodies in a patient with propylthiouracil-induced agranulocytosis. Arch Interrn Med 144:1687-1688, 1984*
23) Tamai H, Sudo T, Kimura A, Kukuta T, Matsubayashi S, Kuma K, Nagataki S, Sasazuki T. *Association between the DRB1*08032 histocompatability antigen and methimazole-induced agranulocytosis in Japanease patients with Graves' disease. Ann Intern Med 124(5):490-494, 1996*
24) Welte K, Paltzer E, Lu L. *Purification and biochemical characterization of human pluripotent haematopoietic colony-stimulating factor. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 82:1526-1530, 1985*
25) Metcalf D. *Haematopoietic growth factor 2: Clinical applications. Lancet 1:885-887, 1989*
26) Heinrich B, Gross M, Goebel FD. *Methimazole-induced agranulocytosis and granulocyte-colony stimulating factor. Ann Intern Med 111:621-622, 1989*
27) Somogyi A, Rosta A, Lang I, Werling K. *Treatment of drug-induced bone marrow suppression with recombinant human granulocyte/monocyte colony stimulating factor. Adv Drug Reactions & Toxi Rev 15(2):119-124, 1996*
28) Tajiri J, Noguchi S, Okamura S, Morita M, Tamaru M, Murakami N, Niho Y. *Granulocyte colony-stimulating factor treatment of antithyroid drug-induced granulocytopenia. Arch Intern Med 153:509-514, 1993*
29) Balkin MS, Buchholtz M, Ortiz J, Green AJ. *Propylthiouracil (PTU)-induced agranulocytosis treated with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). Thyroid 3(4):305-309, 1993*
30) Tavintharan S, Rajasoorya C, Chew LS. *Carbimazole-induced agranulocytosis. A report of 2 recent cases. Singapore Med J 38(9):386-387, 1997*